

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

高血圧・狭心症・不整脈治療剤

アセタノール[®] カプセル100

アセタノール[®] カプセル200

Acetanol[®]

アセブトロール塩酸塩製剤

剤形	硬カプセル剤
規格・含量	1カプセル中：日局アセブトロール塩酸塩 アセタノールカプセル100 111.0mg (アセブトロールとして100mg) アセタノールカプセル200 222.0mg (アセブトロールとして200mg)
一般名	和名：アセブトロール塩酸塩（JAN） 洋名：Acebutolol Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	アセタノールカプセル100 承認年月日：2005年（平成17年）2月9日 薬価基準収載年月日：1981年（昭和56年）9月1日 発売年月日：1981年（昭和56年）9月1日 アセタノールカプセル200 承認年月日：2005年（平成17年）6月30日 薬価基準収載年月日：1984年（昭和59年）3月27日 発売年月日：1984年（昭和59年）3月27日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
担当者の連絡先 ・電話番号・FAX番号	

I F 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	9. その他	9
1. 開発の経緯		1
2. 製品の特徴及び有用性		1
II. 名称に関する項目	V. 治療に関する項目	
1. 販売名	1. 効能又は効果	10
(1) 和名	2. 用法及び用量	10
(2) 洋名	3. 臨床成績	10
(3) 名称の由来	(1) 臨床効果	10
2. 一般名	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	11
(1) 和名(命名法)	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	11
(2) 洋名(命名法)	(4) 検証的試験	11
3. 構造式又は示性式	1) 無作為化並行用量反応試験	11
4. 分子式及び分子量	2) 比較試験	11
5. 化学名(命名法)	3) 安全性試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4) 患者・病態別試験	11
7. CAS登録番号	(5) 治療的使用	11
	1) 使用成績調査・特別調査・市販 後臨床試験	11
	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	11
III. 有効成分に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合 物群	12
2. 物理化学的性質	2. 薬理作用	12
(1) 外観・性状	(1) 作用部位・作用機序	12
(2) 溶解性	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
(3) 吸湿性		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	VII. 薬物動態に関する項目	
(5) 酸塩基解離定数	1. 血中濃度の推移・測定法	13
(6) 分配係数	(1) 治療上有効な血中濃度	13
(7) その他の主な示性値	(2) 最高血中濃度到達時間	13
3. 有効成分の各種条件下における安定 性	(3) 通常用量での血中濃度	13
4. 有効成分の確認試験法	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	13
5. 有効成分の定量法	2. 薬物速度論的パラメータ	14
IV. 製剤に関する項目	(1) 吸収速度定数	14
1. 剤形	(2) バイオアベイラビリティ	14
(1) 剤形の区別及び性状	(3) 消失速度定数	14
(2) 製剤の物性	(4) クリアランス	14
(3) 識別コード	(5) 分布容積	14
2. 製剤の組成	(6) 血漿蛋白結合率	14
(1) 有効成分(活性成分)の含量	3. 吸収	14
(2) 添加物	4. 分布	14
3. 製剤の各種条件下における安定性	(1) 血液-脳関門通過性	14
4. 混入する可能性のある夾雑物	(2) 胎児への移行性	15
5. 溶出試験	(3) 乳汁中への移行性	15
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	(4) 髄液への移行性	15
7. 製剤中の有効成分の定量法	(5) その他の組織への移行性	15
8. 容器の材質		

5. 代謝	15
(1) 代謝部位及び代謝経路	15
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16
6. 排泄	16
(1) 排泄部位	16
(2) 排泄率	16
(3) 排泄速度	17
7. 透析等による除去率	17
(1) 腹膜透析	17
(2) 血液透析	17
(3) 直接血液灌流	17

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	20
(1) 併用禁忌とその理由	20
(2) 併用注意とその理由	20
8. 副作用	21
(1) 副作用の概要	21
1) 重大な副作用と初期症状	21
2) その他の副作用	21
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	22
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	24
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	24
9. 高齢者への投与	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
11. 小児等への投与	25

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
13. 過量投与	25
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	26
15. その他の注意	26
16. その他	26

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	27
2. 毒性	27
(1) 単回投与毒性試験	27
(2) 反復投与毒性試験	28
(3) 生殖発生毒性試験	28
(4) その他の特殊毒性	29

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	30
2. 貯法・保存条件	30
3. 薬剤取扱い上の注意点	30
4. 承認条件	30
5. 包装	30
6. 同一成分・同効薬	30
7. 国際誕生年月日	30
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
9. 薬価基準収載年月日	31
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	31
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
12. 再審査期間	31
13. 長期投与の可否	31
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	31
15. 保険給付上の注意	31

XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	33
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	34
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アセプトロール塩酸塩は、1969年英国のメイ・アンド・ベーカー社（現サノフィ グループ）において、心選択性を有する β -遮断剤として合成され、現在では高血圧症及び狭心症、不整脈治療剤として用いられている薬剤である。

国内では、1973年より前臨床試験を開始し、1981年6月に100mg カプセルにおいて、狭心症、不整脈（洞性頻脈、期外収縮、発作性上室性頻拍、新鮮心房細動、除細動後の洞調律の維持）の適応症で承認を得、1983年10月に本態性高血圧症（軽症～中等症）の適応を取得した。さらに1984年1月に200mg カプセルの承認を取得した。

1989年3月には承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2号各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得、同年5月に効能・効果及び用法・用量の記載を変更した。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）において、1日1～2回の投与で降圧効果を示す。
2. 狭心症・頻脈性不整脈（洞性頻脈、期外収縮、発作性上室性頻拍、新鮮心房細動、除細動後の洞調律の維持）に効果を発揮する。
3. β_{1r} （心）選択性を有する。（*in vitro*）
4. ISA（内因性交感神経刺激作用）を有する。
5. 副作用発現率は承認時13.90%（216例／1,554例、298件）、承認後2.70%（511例／18,895例、705件）である。（再審査終了時）

また、重大な副作用として、心不全、房室ブロック、SLE 様症状、間質性肺炎が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アセタノール[®]カプセル100

アセタノール[®]カプセル200

(2) 洋名

ACETANOL[®] Capsule 100

ACETANOL[®] Capsule 200

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

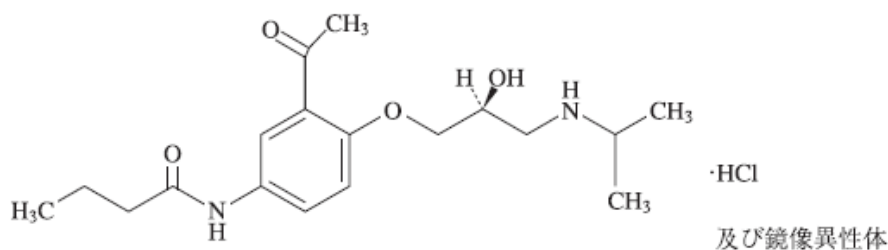
(1) 和名 (命名法)

アセブトロール塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Acebutolol Hydrochloride (JAN、USP、BP、EP)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₂₈N₂O₄ · HCl

分子量：372.89

5. 化学名 (命名法)

N-{3-Acetyl-4-[(2*RS*) -2-hydroxy-3-(1-methylethyl) aminopropoxy] phenyl} butanamide monohydrochloride (IUPAC 命名法)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：M&B 17803A

7. CAS 登録番号

34381-68-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水、メタノール、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

表Ⅲ－1 各溶液における溶解度

溶 媒	溶解度(W/V%)	日本薬局方の表現
水	60.2	溶けやすい
メタノール	32.6	溶けやすい
酢酸(100)	19.1	溶けやすい
エタノール(99.5)	3.56	やや溶けやすい
1-ブタノール	0.88	溶けにくい
無 水 酢 酸	0.09	極めて溶けにくい
クロロホルム	0.06	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	0.01 以下	ほとんど溶けない
ベンゼン	0.01 以下	ほとんど溶けない

(20°C)

(3) 吸湿性

室温及び40°Cとも90%RH以下の条件では、ほとんど吸湿しない。

100%RHでは次第に吸湿し、溶解する。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：141～145°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.51 (20°C)

(6) 分配係数

Ⅲ－2. 分配係数 (37°C、n-オクタノール/水)

第一液 (pH1.2)	水 (pH5.6)	緩衡液 (pH7.0)	緩衡液 (pH8.0)
0.11	0.26	0.21	1.88

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

1. 旋光性：本品の水溶液（1→20）は旋光性を示さない。
2. 紫外吸収スペクトル：下表の通り。

Ⅲ－3. 各溶液の極大吸収波長及び分子吸光係数

測定溶媒	実測 pH	極大吸収波長及び分子吸光係数				
		λ max (nm)	ε max	λ max (nm)	ε max	
水 (pH)	1	1.00	231	21400	318	3000
	3	2.96	232	21400	318	3000
	5	5.08	232	21700	318	3100
	7	7.00	231	21400	318	3000
	9	8.98	230	21500	318	2900
メタノール	—	234	26600	325	2900	
エタノール (95)	—	234	25000	330	2700	
0.01mol/L 塩酸	—	232	21600	318	3100	

3. pH：本品0.5g に水を加えて溶かし、25mL とした液の pH は4.5～6.5である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－4. アセプトロール塩酸塩の安定性

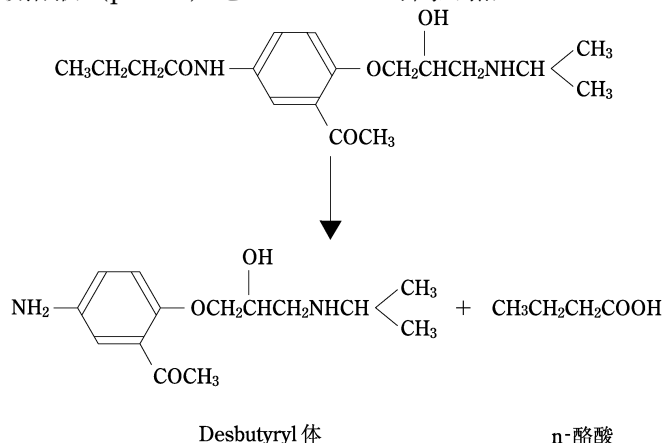
保存条件	保存期間	保存形態	結 果*
室温、暗所	30ヵ月	密栓試料びん	変化なし
室温、暗所	30ヵ月	開栓試料びん	〃
室温、室内散光	12ヵ月	密栓試料びん	〃
40℃、暗所	6ヵ月	〃	〃
50℃、暗所	3ヵ月	〃	〃
40℃RH80% 暗所	6ヵ月	開栓試料びん	〃
50℃RH80% 暗所	3ヵ月	〃	〃
屋外、直射日光下	1ヵ月	密栓試料びん	わずかに着色（微黄色）
0.5%水溶液 100℃	5時間	無色アンプル	変化なし

*外観、におい及び味、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、pH、融点、溶状、薄層クロマトグラフィー、乾燥重量、含量を測定。ただし、水溶液中においては、残存率を測定。

強制分解による生成物

苛酷試験による主な反応生成物

条件：塩酸溶液（pH1.2）を100℃で10時間加熱



Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の確認試験法

日局「アセブトロール塩酸塩」確認試験による。

5. 有効成分の定量法

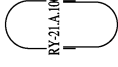

日局「アセブトロール塩酸塩」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

表IV-1. 剤形の区別及び性状

販売名	色・剤形	外形	大きさ
アセタノール カプセル100	白色不透明 硬カプセル		直径5.7mm (キャップ) 直径5.4mm (ボディ) 長さ15.6mm (3号)
アセタノール カプセル200			直径6.4mm (キャップ) 直径6.0mm (ボディ) 長さ17.7mm (2号)

(2) 製剤の物性

内容物の性状：本品の内容物は白色～微黄白色の結晶又は粉末である。

(3) 識別コード

表IV-2. 識別コード

販売名	本体 (カプセル)
アセタノールカプセル 100	RY-21.A.100
アセタノールカプセル 200	RY-21.A.200

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

アセタノールカプセル100：1カプセル中 日局アセブトロール塩酸塩111.0mg
(アセブトロールとして100mg)

アセタノールカプセル200：1カプセル中 日局アセブトロール塩酸塩222.0mg
(アセブトロールとして200mg)

(2) 添加物

内容物：バレイショデンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
カプセル：ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン

IV. 製剤に関する項目

3. 製剤の各種条件下における安定性

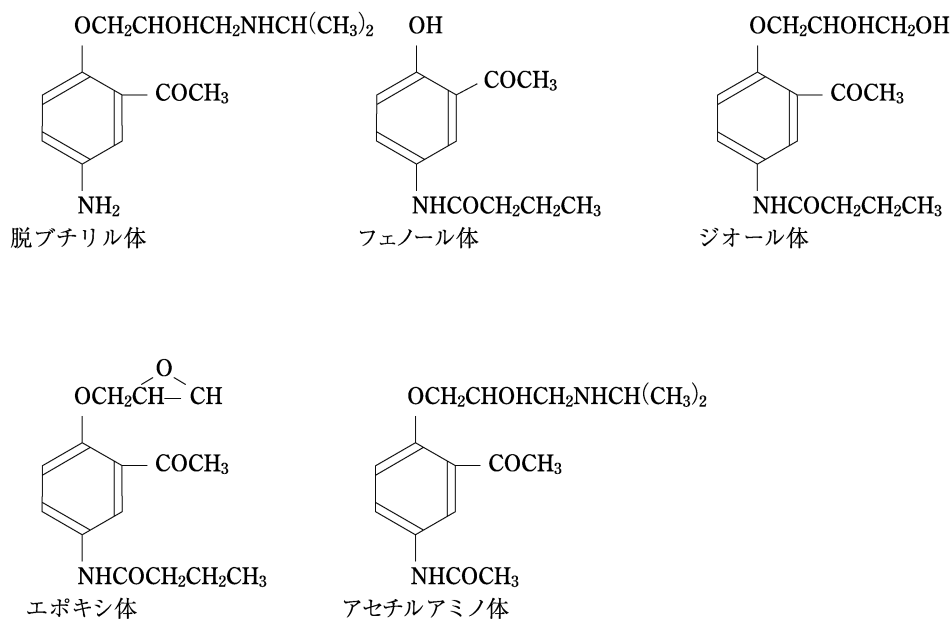
表IV-3. アセタノールカプセル100/200の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	5年 (100・200)	PTP (紙箱入り)	変化なし
	6ヵ月 (100)	缶	変化なし
室温、散乱光下	36ヵ月 (200)	PTP (紙箱入り) 未包装 (気密容器入り)	変化なし
40°C、75%RH	6ヵ月 (100・200)	PTP (紙箱入り) 缶	変化なし

100 : アセタノールカプセル100

200 : アセタノールカプセル200

4. 混入する可能性のある夾雑物



5. 溶出試験

日局溶出試験法第2法 (パドル法 : 回転数-50rpm、試験液-水、シンカーを用いる) により試験を行うとき、本品の溶出率が30分で80%以上のとき適合とする。

日本薬局方外医薬品規格第三部

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 呈色反応（活性メチレン）
2. 呈色反応（第二アミン）
3. 紫外可視吸光度測定法
4. 薄層クロマトグラフィー
5. 塩化物の定性反応

7. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

8. 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ 袋：ポリエチレン、セロハン 等

バラ包装

袋：ポリエチレン 缶：スチール 等

9. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 本態性高血圧症（軽症～中等症）
- 狭心症
- 頻脈性不整脈（洞性頻脈、期外収縮、発作性上室性頻拍、新鮮心房細動、除細動後の洞調律の維持）

2. 用法及び用量

- 本態性高血圧症に使用する場合
通常、成人にはアセプトロールとして、1日200～400mg を1回ないし2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
- 狭心症・頻脈性不整脈に使用する場合
通常、成人にはアセプトロールとして、1日300～600mg を3回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

褐色細胞腫の患者では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、 α -遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α -遮断剤を併用すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

- ①本態性高血圧患者を対象とした3種の多施設二重盲検比較試験（単独又は利尿剤との併用）において、本剤200～400mg を1日1～2回に分けて投与し、対照薬と比較した結果、有用性が認められた^{1～3)}。
- ②本剤1日400mg を14日間、7日間ずつの交叉比較試験にて18例の本態性高血圧患者に投与した結果、分1投与でも同一量の分2投与と同様、24時間安定した降圧効果が得られた。また、血圧日内変動に及ぼす影響も認められなかった⁴⁾。
- ③本剤1日200mg（分2）を11例、200～400mg（分2）を3例の本態性高血圧患者に14～38ヵ月投与した結果、試験終了時まで安定した有効な降圧効果が得られた⁵⁾。
- ④狭心症患者を対象とした多施設二重盲検比較試験において、本剤600mg を1日3回に分けて投与し、対照薬と比較した結果、有用性が認められた⁶⁾。
- ⑤不整脈患者を対象とした多施設二重盲検比較試験において、本剤300～600mg を1日3回に分けて投与し、対照薬と比較した結果、有用性が認められた⁷⁾。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験⁸⁾

健康成人男子4名に日をかえて本剤50、100、200mg を単回経口投与し、服用前及び服用後1時間ごとに6時間までの安静時の血行動態をそれぞれ測定したところ、本剤は、安静時の心拍数、血圧、心係数、1回拍出係数及び全末梢抵抗にはほとんど影響を与えず、心電図検査及び肺機能検査にも影響を与えなかった。本剤服用前及び服用6時間後の尿及び血液検査でも異常は認められなかった。また、自覚症状として、50mg 服用時に1例が服用2～3時間後に気分がゆったりしたという訴えがあったが、他の3例では全く愁訴はなかった。100及び200mg 服用時には全例共に愁訴はなく、50mg 服用時に訴えのあった例でも異常はなかった。

[土屋 五郎 他：診断と治療 65(2)：379-385, 1977]

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

「V-3-(1) 臨床効果」参照

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

β -遮断薬：アテノロール、ビソプロロールフマル酸塩、ベタキソロール塩酸塩、メトプロロー酒石酸塩ル、セリプロロール塩酸塩等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：アドレナリン作動性 β -受容体

作用機序：本剤の作用機序としては以下の作用が密接に関連しているものと考えられる。

1. β_1 -選択性 (*in vitro*)⁹⁾
2. 内因性交感神経刺激作用 (ラット)¹⁰⁾
3. 膜安定化作用 (*in vitro*)¹¹⁾
4. 降圧作用 (ラット)¹²⁾
5. 血漿レニン活性抑制作用 (ヒト)¹³⁾
6. 循環動態 (ヒト)¹⁴⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. β_1 -選択性⁹⁾

アセブトロール塩酸塩は交感神経の興奮及びカテコールアミン投与により引き起こされる生体反応を抑制する。ヒトの摘出心房筋と摘出気管支筋を用いた実験等で、その作用は気管及び血管に比較し心臓に強く反応することが認められた。

2. 内因性交感神経刺激作用¹⁰⁾

レセルピン前処理ラットによる心機能を指標とした実験でアセブトロール塩酸塩はカテコールアミン枯渇時では軽度の β -刺激作用が認められた。

3. 膜安定化作用¹¹⁾

ウサギ摘出心房において不応期延長作用を示しキニジン様の膜安定化作用を示した。

4. 降圧作用¹²⁾

アセブトロール塩酸塩は実験的高血圧動物 (SHR) において降圧作用を示した。また、正常血圧のラットにおいても降圧作用が認められた。SHR において利尿剤との併用で、持続的な降圧作用を示した。

5. 血漿レニン活性抑制作用¹³⁾

アセブトロール塩酸塩は健康成人の血漿レニン活性を有意に低下させた。また、心拍数の減少及び血圧の下降が認められることから、降圧効果との関連が考えられる。

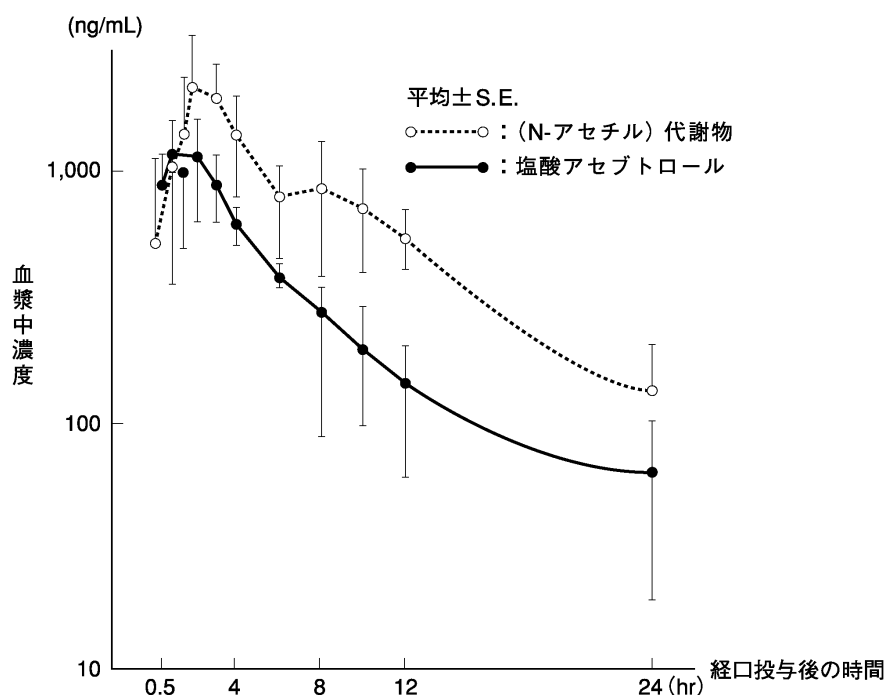
6. 循環動態¹⁴⁾

本態性高血圧患者においてアセブトロール塩酸塩投与による心拍出量の有意な減少がみられたが、全末梢抵抗係数の変動はみられなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法¹³⁾

アセブトロール塩酸塩400mg を健康成人男子6例に経口投与した場合の未変化体及び N-アセチル体の血漿中濃度は、それぞれ投与後平均1.4時間、2.1時間で最高に達し、最高血漿中濃度は平均1,116ng/mL、2,010ng/mL であった。血漿中濃度の半減期はそれぞれ平均3.4時間、6.7時間であった。なお、アセブトロール塩酸塩及び N-アセチル体血漿中濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。



図VII-1. アセブトロール塩酸塩400mg 経口投与後のアセブトロール塩酸塩及び N-アセチル代謝物血漿中濃度時間曲線

(1) 治療上有効な血中濃度¹⁵⁾

不整脈の場合

上室性期外収縮、上室性頻拍	: 0.5~1.0 μ g/mL 以上
心房細動	: 2.0 μ g/mL 以上
心室性期外収縮	: 1.8~4.6 μ g/mL

高血圧症の場合：治療効果と血中濃度との間に特に高い相関を認めなかった。

(2) 最高血中濃度到達時間¹³⁾

未変化体 1.4時間

N-アセチル体 2.1時間

(3) 通常用量での血中濃度¹³⁾

「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」参照

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ¹⁶⁾

投与方法：健康成人男子4名に単回経口投与

投与量：アセブトロール塩酸塩400mg

(100mg カプセル4カプセルまたは200mg カプセル2カプセル)

血漿中濃度時間曲線下面積：

アセブトロール塩酸塩 $AUC_0^t = 6,568 \pm 820 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ $t = 24$

N-アセチル代謝物 $AUC_0^t = 19,018 \pm 3,012 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ $t = 24$

(4例の平均±S.D.)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>ラット、イヌでのデータ¹⁷⁾

ラット、イヌ血漿を用いた *in vitro* 試験により、ラットにおいては約20%、イヌにおいては約40%であった。

3. 吸収^{18~21)}

吸収率：約50~60% (外国人のデータ含)

腸肝循環の関与が考えられる。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>ラットでのデータ¹⁷⁾

¹⁴C-acebutolol をラットに経口投与したとき、脳放射活性は血中濃度より低く、他の組織と異なり投与6時間後に最高濃度を示した。24あるいは48時間後にはほとんど消失した。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>ラットでのデータ¹⁷⁾

¹⁴C-acebutolol を妊娠18~20日のラットに投与すると、胎児の放射能分布は投与2時間後で認められ、特に消化管が顕著であった。この傾向は時間の経過とともに低下したが、4時間後でも認められた。投与12時間後では、放射能分布は認められなかった。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>ラットでのデータ¹⁷⁾

¹⁴C-acebutolol を分娩10日後の授乳期ラットに投与すると、乳汁中放射能濃度は、静注時は血漿中濃度の約10倍、経口投与では約3倍で、ほぼ平行に推移した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>ラットでのデータ¹⁷⁾

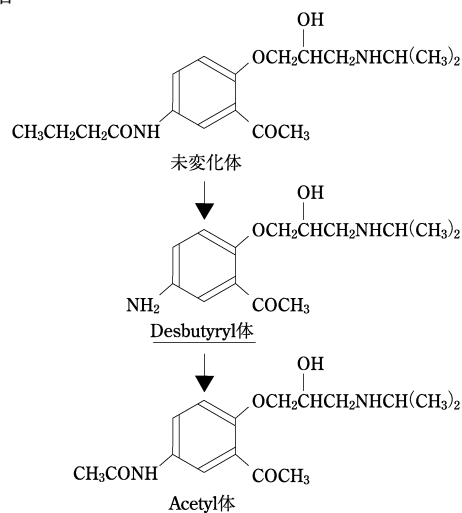
¹⁴C-acebutolol をラットに経口投与すると、放射活性は大部分の組織で投与後1.5時間後に最高濃度を示し、以後血中濃度とほぼ平行に減衰した。特に肝、腎等の排泄器官及び副腎、唾液腺等の分泌器官に比較的高い放射活性が認められた。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁷⁾

代謝部位：肝

代謝経路（推定）：主要経路



図VII-2

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

＜参考＞外国人でのデータ¹⁸⁾

初回通過効果 有

(4) 代謝物の活性の有無及び比率²²⁾

主要代謝産物は Acetyl 体である。

Acetyl 体も心臓選択性 β -遮断作用を示す。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII-2-(2) バイオアベイラビリティ」参照

6. 排泄

(参考) 外国人でのデータ²³⁾

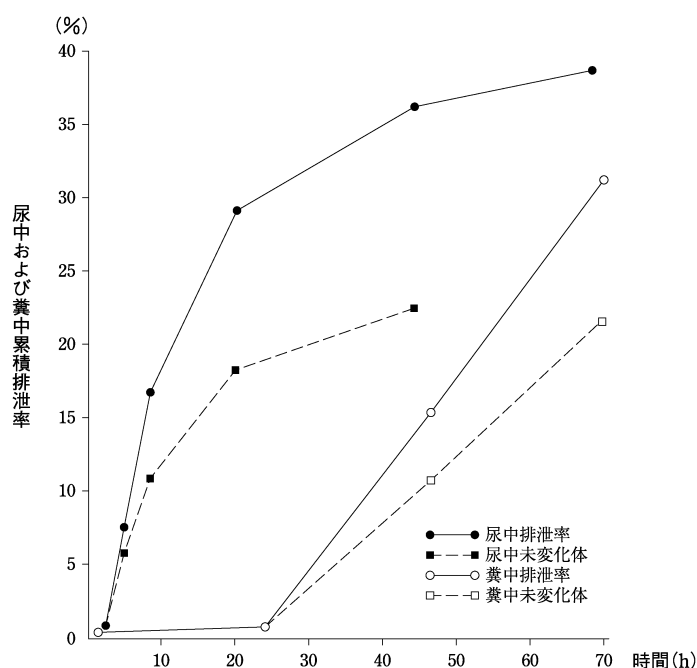
(1) 排泄部位

主に尿、糞中に排泄される。

(2) 排泄率

経口投与後24時間で約30%が尿中に、72時間で尿、糞中にそれぞれ38%、30%が排泄された。

このうち、未変化体は経口投与68時間で尿中に23%、72時間で糞中に22%排泄された。



図VII-3. 男性患者(72kg)における¹⁴C-Acebutolol 200mg 経口投与後の尿中及び糞中累積排泄率

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度

「VII-6-(2) 排泄率」参照

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者 [アシドーシスに基づく心筋収縮力の抑制を増強させるおそれがある。]
3. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロックのある患者 [心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
4. 心原性ショックの患者 [心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
5. 肺高血圧による右心不全の患者 [心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
6. うっ血性心不全の患者 [心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
7. 未治療の褐色細胞腫の患者（「4. 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照）
8. 妊婦及び妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人（「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 気管支喘息、気管支痙攣及びそのおそれのある患者 [気管支を収縮し、喘息症状を誘発又は悪化させるおそれがあるので、観察を十分に行い、気管支拡張剤を併用するなど慎重に投与すること。]
- (2) うっ血性心不全のおそれのある患者 [心機能を抑制し、うっ血性心不全を発現させるおそれがあるので、観察を十分に行い、ジギタリス剤や利尿剤を併用するなど慎重に投与すること。]
- (3) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者 [低血糖症状を起こしやすく、かつ症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。]
- (4) 徐脈、房室ブロック（I 度）のある患者 [心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
- (5) 重篤な肝、腎機能障害のある患者 [薬物代謝・排泄が遅延するおそれがある。]
- (6) 末梢循環障害を有する患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等） [心拍出量を抑制するため、末梢循環障害が増悪するおそれがある。]
- (7) 低血圧症の患者 [降圧作用により症状を悪化させるおそれがある。]
- (8) 異型狭心症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- (9) 甲状腺中毒症の患者 [頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。]（「6. 重要な基本的注意」の項(3)参照）
- (10) 高齢者（「9. 高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 投与が長期にわたる場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X 線等）を定期的に行うこと。特に徐脈又は低血圧を起こした場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じてアトロピン（又はイソプロテレノール）を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- (2) 類似化合物（塩酸プロプラノロール）使用中の狭心症患者で、急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者には医師の指示なしに服用を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。
- (3) 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
- (4) 手術前24時間は投与しないことが望ましい（「7. 相互作用」の項参照）。
- (5) めまい、立ちくらみがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等、危険を伴う機械の作業に注意させること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン 等	過剰の交感神経抑制をきたすおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させると考えられる。
血糖降下剤	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状(頻脈、発汗等)をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。	低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり、 β -遮断作用により低血糖の回復を遅らせると考えられている。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム	徐脈、房室ブロック等の伝導障害、うっ血性心不全があらわれることがある。併用する場合には、用量に注意すること。	相加的に作用(陰性変力作用、心刺激伝導抑制作用、降圧作用)を増強させると考えられている。
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象を増強するおそれがある。 β -遮断剤とクロニジンを併用して、クロニジンの投与を中止するときは、 β -遮断剤を先に中止し、クロニジンを徐々に減量すること。	クロニジンは α_2 -受容体に選択的に作用してノルエピネフリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中カテコールアミンの上昇がおこる。本剤併用時はさらに上昇したカテコールアミンの作用のうちの β -受容体刺激作用が遮断されて α -受容体刺激作用だけが残り、急激な血圧の上昇が発現すると考えられる。
クラスI抗不整脈剤 ジソピラミド プロカインアミド アジマリン	過度の心機能抑制があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相加的に心収縮力抑制作用を増強させると考えられる。
ジギタリス製剤	心刺激伝導障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれるおそれがあるので、心機能に注意すること。	相加的に心刺激伝導抑制作用を増強させると考えられる。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン 等	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害すると考えられる。
麻酔剤 エーテル 等	心機能抑制が過剰にあらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相加的に交感神経抑制作用を増強させると考えられる。
フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投与開始時に本剤を併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

総症例18,895例中、511例（2.70％）に705件の副作用が認められ、主な副作用はめまい・立ちくらみ89件（0.47％）、徐脈61件（0.32％）であった。（再審査終了時）

1) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) 心不全、房室ブロック（0.1%未満）：心不全、房室ブロックがあらわれることがあるので、心機能検査を定期的に行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 2) SLE 様症状（頻度不明）：SLE 様症状（初期症状：関節症状、皮膚症状等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 間質性肺炎（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

その他の副作用

	0.1～1%未満	0.1%未満
循環器	低血圧、徐脈、浮腫	動悸、心胸比増大等
呼吸器	呼吸困難	呼吸促迫、喘息発作の誘発等
精神神経系	めまい・立ちくらみ、頭痛	眠気、不眠、うつ症状の悪化等
消化器	腹痛、悪心	食欲不振、口渇、腹部膨満感、便秘、下痢、嘔吐、胸やけ等
眼 ^{注1)}		霧視、涙液分泌減少等
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等
過敏症 ^{注2)}		発疹、蕁麻疹、痒痒感、紅斑性狼瘡様発疹等
その他	倦怠感	CK(CPK)の上昇、手足の冷感、しびれ感、下肢閉塞性動脈硬化の悪化、緊張亢進、耳鳴、胸痛、脱力感等

注1) 発現した場合には投与を中止すること（角膜潰瘍等の重篤な合併症を防止するため）。

注2) 発現した場合には投与を中止すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－1

	承認時までの調査 (昭和56年6月まで)	使用成績調査の累計 (昭和56年6月4日から 昭和62年6月3日まで)	計
調査施設数	77	2,323	2,400
調査症例数	1,554	17,341	18,895
副作用発現症例数	216	295	511
副作用発現件数	298	407	705
副作用発現症例率 (%)	13.90	1.70	2.70
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚付属器官障害	9 (0.58)	18 (0.10)	27 (0.14)
湿疹	1 (0.06)		1 (0.005)
蕁麻疹		4 (0.02)	4 (0.02)
そう痒	5 (0.32)	6 (0.03)	11 (0.06)
発疹	5 (0.32)	9 (0.05)	14 (0.07)
筋骨格系障害	2 (0.13)	1 (0.006)	3 (0.02)
関節痛		1 (0.006)	1 (0.005)
筋痛	2 (0.13)		2 (0.01)
中枢末しょう神経系障害	74 (4.76)	70 (0.40)	144 (0.76)
音声障害	1 (0.06)		1 (0.005)
緊張亢進	11 (0.71)	1 (0.006)	12 (0.06)
振戦		2 (0.01)	2 (0.01)
頭痛	19 (1.22)	14 (0.08)	33 (0.17)
知覚減退	13 (0.84)	2 (0.01)	15 (0.08)
めまい	37 (2.38)	52 (0.30)	89 (0.47)
感覚異常		1 (0.006)	1 (0.005)
自律神経系障害	1 (0.06)		1 (0.005)
多汗	1 (0.06)		1 (0.005)
視覚障害	6 (0.39)	1 (0.006)	7 (0.04)
角結膜炎	5 (0.32)		5 (0.03)
硝子体障害	1 (0.06)		1 (0.005)
視力異常		1 (0.006)	1 (0.005)
聴覚前庭障害	4 (0.26)	1 (0.006)	5 (0.03)
耳鳴	4 (0.26)	1 (0.006)	5 (0.03)
その他特殊感覚障害	1 (0.06)		1 (0.005)
味覚倒錯	1 (0.06)		1 (0.005)
精神障害	27 (1.74)	11 (0.06)	38 (0.20)
傾眠	10 (0.64)	6 (0.03)	16 (0.08)
神経過敏症	1 (0.06)		1 (0.005)
不安	4 (0.26)		4 (0.02)
不眠 (症)	9 (0.58)	3 (0.02)	12 (0.06)
魔夢		1 (0.006)	1 (0.005)
うつ病	4 (0.26)	1 (0.006)	5 (0.03)
胃腸系障害	60 (3.86)	66 (0.38)	126 (0.67)
嘔気	8 (0.51)	13 (0.07)	21 (0.11)
嘔吐		5 (0.03)	5 (0.03)
潰瘍性口内炎		1 (0.006)	1 (0.005)
下痢	8 (0.51)	8 (0.05)	16 (0.08)
口内炎	1 (0.06)	2 (0.01)	3 (0.02)
口内乾燥	4 (0.26)	2 (0.01)	6 (0.03)
消化不良	10 (0.64)	8 (0.05)	18 (0.10)
食欲不振	8 (0.51)	8 (0.05)	16 (0.08)
腹痛	16 (1.03)	24 (0.14)	40 (0.21)
便秘	8 (0.51)	6 (0.03)	14 (0.07)
鼓腸放屁	4 (0.26)	2 (0.01)	6 (0.03)
心窩部痛		1 (0.006)	1 (0.005)
消化器症状		1 (0.006)	1 (0.005)
胃腸障害		1 (0.006)	1 (0.005)
肝臓胆管系障害		11 (0.06)	11 (0.06)
肝炎		1 (0.006)	1 (0.005)
肝機能異常		1 (0.006)	1 (0.005)
血清AST(GOT)上昇		8 (0.05)	8 (0.04)
血清ALT(GPT)上昇		9 (0.05)	9 (0.05)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-1（つづき）

	承認時までの調査 (昭和56年6月まで)	使用成績調査の累計 (昭和56年6月4日から 昭和62年6月3日まで)	計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
代謝・栄養障害		4 (0.02)	4 (0.02)
高脂血症		1 (0.006)	1 (0.005)
耐糖能異常		1 (0.006)	1 (0.005)
低血糖		1 (0.006)	1 (0.005)
高血糖		1 (0.006)	1 (0.005)
心・血管障害	12 (0.77)	28 (0.16)	40 (0.21)
心疾患	1 (0.06)	5 (0.03)	6 (0.03)
心不全	3 (0.19)	9 (0.05)	12 (0.06)
蒼白	1 (0.06)		1 (0.005)
低血圧	8 (0.51)	15 (0.09)	23 (0.12)
チアノーゼ		1 (0.006)	1 (0.005)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	3 (0.19)	1 (0.006)	4 (0.02)
狭心症	3 (0.19)	1 (0.006)	4 (0.02)
心拍数・心リズム障害	13 (0.84)	64 (0.37)	77 (0.41)
AVブロック	2 (0.13)	6 (0.03)	8 (0.04)
徐脈	9 (0.58)	52 (0.30)	61 (0.32)
心悸亢進	2 (0.13)	8 (0.05)	10 (0.05)
不整脈	1 (0.06)	1 (0.006)	2 (0.01)
期外収縮		1 (0.006)	1 (0.005)
血管（心臓外）障害	5 (0.32)	3 (0.02)	8 (0.04)
末しょう性虚血	5 (0.32)	1 (0.006)	6 (0.03)
下肢閉塞性動脈硬化の悪化		1 (0.006)	1 (0.005)
脳虚血（一過性）		1 (0.006)	1 (0.005)
呼吸器系障害	16 (1.03)	35 (0.20)	51 (0.27)
気管支炎	1 (0.06)		1 (0.005)
気管支痙攣	1 (0.06)	10 (0.06)	11 (0.06)
呼吸困難	9 (0.58)	22 (0.13)	31 (0.16)
呼吸障害	2 (0.13)	1 (0.006)	3 (0.02)
咳		2 (0.01)	2 (0.01)
喘鳴		4 (0.02)	4 (0.02)
鼻炎	1 (0.06)		1 (0.005)
去痰困難	1 (0.06)		1 (0.005)
呼吸器症状		1 (0.006)	1 (0.005)
喀痰増加		1 (0.006)	1 (0.005)
赤血球障害	1 (0.06)		1 (0.005)
貧血	1 (0.06)		1 (0.005)
血小板出血凝血障害	1 (0.06)		1 (0.005)
鼻出血	1 (0.06)		1 (0.005)
泌尿器系障害		3 (0.02)	3 (0.02)
高尿酸血症		1 (0.006)	1 (0.005)
蛋白尿		1 (0.006)	1 (0.005)
排尿頻度		1 (0.006)	1 (0.005)
男性生殖障害	2 (0.13)		2 (0.01)
インポテンス	2 (0.13)		2 (0.01)
一般的全身障害	37 (2.38)	47 (0.27)	84 (0.44)
胸痛	7 (0.45)	9 (0.05)	16 (0.08)
疼痛	1 (0.06)	1 (0.006)	2 (0.01)
疲労感	1 (0.06)		1 (0.005)
けん怠（感）	24 (1.54)	12 (0.07)	36 (0.19)
浮腫	9 (0.58)	18 (0.10)	27 (0.14)
ほてり		2 (0.01)	2 (0.01)
末しょう性浮腫		6 (0.03)	6 (0.03)
眼精疲労	1 (0.06)		1 (0.005)
無力症		3 (0.02)	3 (0.02)

（厚生省薬務局：医薬品副作用情報 NO.96より：アセプトロール塩酸塩として）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

表Ⅷ－2

		症例数	副作用発現 症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率 (%)
投与前重症度	極めて重症	15			
	重症	422	6	8	1.42
	中等症	3307	35	40	1.06
	軽症	2033	27	34	1.33
	不明				
	不可	4			
	未記入	393	5	5	1.27
	未調査	4567	98	132	2.15
合併症	有	4071	72	98	1.77
	無	2592	40	49	1.54
	不明				
	不可	1			
	未記入	4077	59	72	1.45
	未調査				
総症例数		10741	171	219	1.59

		症例数	副作用発現 症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率 (%)
使用理由 基礎疾患	狭心症(合併症 無)	445	13	18	2.92
	狭心症(合併症 有)	900	29	41	3.22
	狭心症(合併症 不明)	1307	29	39	2.22
	不整脈(合併症 無)	384	4	4	1.04
	不整脈(合併症 有)	823	21	28	2.55
	不整脈(合併症 不明)	1233	20	24	1.62
	高血圧(合併症 無)	1835	26	35	1.42
	高血圧(合併症 有)	2343	30	41	1.28
	高血圧(合併症 不明)	1688	19	22	1.13
	その他	1386	17	25	1.23
総症例数		12344	208	277	1.69

(アセタノールカプセル再審査申請資料より：アセタノールカプセルとして)

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. その他の副作用

下記の副作用が発現した場合には投与を中止すること。

過敏症（0.1%未満）：発疹、蕁麻疹、痒痒感、紅斑性狼瘡様発疹等

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

(1) 低用量から投与を開始し、経過を十分に観察しながら慎重に投与することが望ましい。

[一般的に高齢者では、過度の降圧は好ましくないとされている。]

(2) 休薬を要する場合は、徐々に減量し、観察を十分に行うこと。（「6. 重要な基本的注意」の項(2)参照）

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

(1) 症状： β -遮断剤の過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれることがある。

(2) 処置：過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて催吐、胃洗浄、血液透析等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行い、これらの処置の間は常に観察下に置くこと。

1) 徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプロテレノール等の投与や心臓ペースングを適用すること。

2) 心不全、低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。

3) 気管支痙攣： β_2 -刺激剤又はアミノフィリン水和物の静注等の投与や補助呼吸を適用すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

1. 中枢神経系、末梢神経系及び感覚器系におよぼす影響^{24~26)}

Acebutolol はマウスを軽度鎮静化し自発運動量の軽度な減少を惹起させたが、これらの作用は Propranolol より弱く、その他感覚器系を含め明らかな中枢神経作用及び末梢神経作用を示さなかった。

2. 消化器系及び尿排泄におよぼす影響^{20,24,25)}

ウサギに Acebutolol を静脈内投与した際、1mg/kg 以上で胃幽門部運動抑制、3mg/kg 以上で小腸運動の増大がみられた。モルモット摘出回腸での抗 Acetylcholine、抗 Histamine 作用は認められなかったが、ウサギでは Adrenaline, Histamine の作用を抑制する傾向がみられた。

胃液量は Acebutolol 50mg/kg 皮下投与により減少したが、消化管輸送能、胆汁分泌、尿排泄及び尿中電解質に対する明らかな影響はみられなかった。

3. 輸精管及び子宮におよぼす影響^{20,24,26)}

Acebutolol はモルモットにおいて 10^{-5} g/mL 以上で Noradrenaline による摘出輸精管収縮を増強した。摘出子宮の自動運動に対しては収縮を増強し（ウサギ、ラット）、Adrenaline の作用を軽度抑制した（ウサギ）。

4. 血小板凝集及び薬物代謝酵素におよぼす影響^{20,25)}

ADP 誘導ウサギ血小板凝集に対し Acebutolol は 10^{-3} mol/L 以上で抑制作用を示した。

ラットにおける Acebutolol 経口連続投与による Aminopyrine、Phenacetine 及び Phenylbutazone 代謝酵素誘導は認められず、また Phenobarbital 及び Nitroglycerin 長期前投与後に¹⁴C-Acebutolol を投与しても薬物代謝酵素誘導は認められなかった。*in vitro* における肝薬物代謝酵素活性に対しても、Acebutolol 10^{-3} mol/L で Aminopyrine 代謝を約 50%抑制するのみであった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験²⁷⁾

表Ⅹ－1

動物 性		LD ₅₀ (mg/kg)					
		SD 系ラット		ICR 系マウス		日本白色種在来種ウサギ	
投与経路	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
経口	6,710	6,620	4,850	4,050	296	307	
皮下	1,460	1,310	291	410			
腹腔内	222	234	185	220			
静脈内	103	105	53	59	43	41	

Litchfield-Wilcoxon 法（マウス、ラット）、up&down 法（ウサギ）

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

1. 亜急性毒性²⁸⁾

ラットに30日間 Acebutolol 250、750、1,250mg/kg/日を連続経口投与した結果、750、1,250mg/kg/日投与群で一過性の流涎がみられた。また1,250mg/kg/日投与群に死亡例がみられ、その他体重の増加抑制、グルコースの抑制等がみられたが、それ以外は尿検査、血液学的検査、血清生化学的検査、臓器重量及び病理検査においてもいずれの投与群ともに特記すべき異常は認められなかった。

回復試験の結果、これらの変化は29日間の休薬期間中に回復し得る可逆的なものであった。ラット経口投与における無作用量は250mg/kg/日であったが、750mg/kg/日投与群での異常は軽微であった。

2. 慢性毒性^{28~30)}

ラットに6ヵ月間 Acebutolol 100、250、750mg/kg/日を連日経口投与した結果、750mg/kg/日以上投与量で体重増加抑制、副腎の相対的体重増加がみられたが、血清生化学所見及び臓器所見に異常は認めなかった。

ビーグル犬に6ヵ月間及び1年間 Acebutolol 20、40、110mg/kg/日連日経口投与した結果、110mg/kg/日投与群において嘔吐、流涎を認め、更に110mg/kg/日1年間投与により GOT、GPT の軽度上昇を認めたが特定の臓器あるいは機能に異常は認められなかった。

無作用量はそれぞれラットで100mg/kg/日、イヌで20mg/kg/日であったが、ラットでの250mg/kg/日、イヌでの40mg/kg/日投与による異常は軽微であった。

(3) 生殖発生毒性試験^{31~33)}

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験において高投与群（500mg/kg/日、経口）で母体に軽度の流涎及び摂餌量の低下がみられた他は、母体、胎児、出生児に異常は認められなかった。

ラット周産期及び授乳期投与試験（経口）において100mg/kg/日以上投与をうけた母ラットの初産仔に体重増加率の減少、体長、尾長及び諸器官の測定値の低下がみられた以外、発育、学習能、行動発達等に何ら影響はみられなかった。500mg/kg/日投与群の母ラットで妊娠末期に食欲低下、飲思亢進がみられ授乳率が低下したが異常分娩は発生しなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1. 刺激性²⁴⁾

10% Acebutolol 点眼 (ウサギ) では、Propranolol でみられるような局所刺激作用を示さなかった。

2. 連続投与による耐性獲得²⁵⁾

Acebutolol 1及び5mg/kg を1日3回、10日間ラットに連続静脈内投与し、Isoproterenol 頻脈に対する拮抗作用を指標に耐性獲得を検討した結果、耐性の出現は認められなかった。

3. 溶血性²⁶⁾

Acebutolol 注射剤1～20% v/v 添加によるラット赤血球抵抗の変化を検討したが、Acebutolol 注射剤は溶血作用を示さなかった。

4. 突然変異性³⁴⁾

Acebutolol を Rec-assay、Ames system (ラット肝ホモジネートを含む)、マウス宿主経路法で調べた結果、突然変異誘起性は認められず、更に生体内においても突然変異誘起性物質に変換しないことが明らかにされた。

5. 抗原性³⁵⁾

Acebutolol をモルモットに感作して、種々のアレルギー反応を観察しても Acebutolol によるアレルギー反応は認められず、寒天ゲル内沈降反応においても抗原抗体反応による沈降物は認められなかった。また、マウスによる試験でも5系統のマウスにおいて Acebutolol に対する IgE 型抗体の産生は認められなかった。これらのことから、Acebutolol には抗原性はないものと推察された。

6. 依存性

動物実験及び臨床試験の結果等から薬物依存性を示唆する所見は見られなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

劇薬

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

アセタノールカプセル100： 100カプセル[10カプセル（PTP）×10]

アセタノールカプセル200： 100カプセル[10カプセル（PTP）×10]

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：セリプロロール塩酸塩、ベタキシロール塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1974年12月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

アセタノールカプセル100：

承認年月日：2005年 2月 9日

承認番号：21700AMZ00086000

アセタノールカプセル200：

承認年月日：2005年 6月30日

承認番号：21700AMZ00679000

<参考>：旧承認年月日・承認番号（輸入承認）

アセタノールカプセル100：1981年6月4日（15600AMY00140000）

アセタノールカプセル200：1984年1月30日（15900AMY00012000）

X. 取扱い上の注意等に関する項目

9. 薬価基準収載年月日

アセタノールカプセル100：1981年9月1日

アセタノールカプセル200：1984年3月27日

10. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

1983年10月24日 効能又は効果、用法及び用量の追加

「本態性高血圧症（軽症～中等症）」（アセタノールカプセル100）

1989年5月22日 再審査結果による効能又は効果、用法及び用量の変更

「抗不整脈剤の臨床評価方法に関するガイドライン」を踏まえた表現の変更

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1989年3月1日

再審査結果：承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

12. 再審査期間

6年間：1981年6月4日～1987年6月3日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

アセタノールカプセル100：2123001M1029

アセタノールカプセル200：2123001M2025

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 金子 好宏 他：医学のあゆみ **121**(10)：904-924, 1982 [ATN0001]
- 2) 国府 達郎 他：医学のあゆみ **122**(9)：830-846, 1982 [ATN0002]
- 3) 荒川 規矩男 他：医学と薬学 **7**(4)：952-971, 1982 [ATN0003]
- 4) 加藤 暎一 他：医学と薬学 **7**(4)：981-989, 1982 [ATN0004]
- 5) 後藤 英司 他：現代医療 **14**(1)：143-149, 1982 [ATN0005]
- 6) 佐々木 陽 他：医学のあゆみ **108**(12)：770-783, 1979 [ATN0006]
- 7) 道場 信孝 他：医学のあゆみ **107**(8)：544-558, 1978 [ATN0007]
- 8) 土屋 五郎 他：診断と治療 **65**(2)：379-385, 1977 [ATN0008]
- 9) Harms H. H. : J. Pharmacol. Exp. Ther. **199**(2)：329-335, 1976 [ATN0009]
- 10) 竹屋 範英 他：日本薬理学雑誌 **73**：6, 1977 [ATN0010]
- 11) Basil B., et al. : Br. J. Pharmacol. **48**(2)：198-211, 1973 [ATN0011]
- 12) 高海 直子 他：日本薬理学雑誌 **75**：747-754, 1979 [ATN0012]
- 13) 新 啓一郎 他：医学と薬学 **7**(4)：972-980, 1982 [ATN0013]
- 14) 大塚 啓子 他：臨床成人病 **12**(2)：349-356, 1982 [ATN0014]
- 15) 鈴木 信 他：呼吸と循環 **25**(9)：813-822, 1977 [ATN0015]
- 16) サノフィ(株) 社内資料
- 17) 桜井修一 他：医薬品研究 **9**(1)：123-140, 1978 [ATN0016]
- 18) Kaye C. M., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. **19**(4)：416-420, 1976 [ATN0017]
- 19) Meffin P. J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. **24**(5)：542-547, 1978 [ATN0018]
- 20) Meffin P. J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. **22**(5)：557-567, 1977 [ATN0019]
- 21) サノフィ(株) 社内資料
- 22) Martin M. A., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. **14**(6)：383-390, 1978 [ATN0020]
- 23) サノフィ(株) 社内資料
- 24) 木下 ゆか子 他：米子医学雑誌 **27**(3)：293-300, 1976 [ATN0021]
- 25) 古嶋 靖夫 他：応用薬理 **15**(7)：1099-1108, 1978 [ATN0022]
- 26) サノフィ(株) 社内資料
- 27) 海野 隆 他：応用薬理 **15**(5)：837-849, 1978 [ATN0023]
- 28) 矢原 宮吉 他：応用薬理 **15**(5)：851-883, 1978 [ATN0024]
- 29) サノフィ(株) 社内資料
- 30) サノフィ(株) 社内資料
- 31) サノフィ(株) 社内資料
- 32) 横井 義之 他：応用薬理 **15**(5)：885-904, 1978 [ATN0025]
- 33) サノフィ(株) 社内資料
- 34) 外村 幹雄 他：基礎と臨床 **11**(12)：3404-3413, 1977 [ATN0026]
- 35) 伊藤 敬三 他：応用薬理 **18**(2)：353-361, 1979 [ATN0027]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

- Sectral サノフィ グループ (イギリス)
1974年 狭心症・不整脈承認
1976年 高血圧症承認
- サノフィ グループ (フランス)
1975年 狭心症・不整脈承認
1978年 高血圧症承認

XII. 備 考

その他の関連資料

特になし

